

平成 29 年 6 月 12 日現在

機関番号：12608

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2012～2016

課題番号：24118002

研究課題名(和文) Pol II の転写伸長・終結・リサイクル過程におけるチェックポイント制御機構の解明

研究課題名(英文) Elucidation of control mechanisms of transcriptional checkpoint during Pol II elongation, termination, and recycle

研究代表者

山口 雄輝(YAMAGUCHI, Yuki)

東京工業大学・生命理工学院・教授

研究者番号：50345360

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 179,600,000円

研究成果の概要(和文)：Pol IIは転写サイクルの各段階において多数の因子(DNA、RNA、タンパク質(クロマチン因子、転写開始因子、転写伸長因子、転写終結因子、RNAプロセッシング因子))と一過的に離合集散し、Pol II複合体のダイナミックなリモデリングを経て完全長のRNAが合成されると考えられるが、このダイナミズムについては依然不明な点が多い。本研究では、新規なPol II相互作用因子の同定・解析と生細胞内でのカイネティクス解析を通じて、Pol II複合体のリモデリング過程とその過程に存在するチェックポイントの制御機構の解明を目指した。

研究成果の概要(英文)：Synthesis of full-length RNAs is made possible through multiple interactions of Pol II with DNA, RNA, and proteins (e.g., chromatin factors, transcription initiation factors, elongation factors, termination factors, and RNA processing factors), which together form a large complex that undergoes rapid remodeling during the transcription cycle. However, the detail of this dynamic process remains poorly understood. Here we set out to explore mechanisms for the remodeling of the Pol II-containing complex during the transcription cycle and regulatory checkpoints in it, through identification and characterization of new Pol II-interacting factors and kinetic analyses in living cells.

研究分野：分子生物学・生化学

キーワード：遺伝子 発現制御 発生・分化 生体生命情報学 酵素

1. 研究開始当初の背景

RNAポリメラーゼII (Pol II) は転写サイクルの各段階において多数の因子 (DNA、RNA、タンパク質 (クロマチン因子、転写開始因子、転写伸長因子、転写終結因子、RNAプロセシング因子)) と一過的に離合集散し、Pol II 複合体のダイナミックなリモデリングを経て完全長のRNAが合成されると考えられるが、このダイナミズムについては依然不明な点が多い。さらに、この過程ではPol II 複合体やクロマチンの翻訳後修飾が共役して見られるが、それらの機能も不明な点が多い。

2. 研究の目的

転写サイクル領域の計画研究1では、新規なPol II 相互作用因子の同定・解析と生細胞内でのカイネティクス解析を通じて、Pol II 複合体のリモデリング過程とその過程に存在するチェックポイントの制御機構の解明を目指した。さらに、血球細胞分化系をモデルに用いて転写活性化過程におけるエンハンサー・プロモーター相互作用の時空間的制御機構の解明を目指した。

3. 研究の方法

細胞内の転写/クロマチン構造のダイナミクス解析を行うため、ChIP-seq 解析ならびに詳細なタイムコース ChIP-qPCR 解析を行った。これらの方法を、特定の転写因子のコンディショナルノックダウンもしくはノックアウトと組み合わせることで、特定の転写因子が細胞内の転写/クロマチン構造のダイナミクスに及ぼす影響を解析した。

細胞内の mRNA 組成の変化をグローバルかつ定量的に解析するため、RNA-seq 解析ならびに詳細なタイムコース qRT-PCR 解析を行った。さらに、血球細胞の分化過程における1細胞トランスクリプトーム解析も行った。

アクティブな転写伸長のマークであるヒストン H2B-K120 モノユビキチン化フォーム (H2Bub) を半合成し、*in vitro* でクロマチンを再構成した。そしてH2Bub 修飾クロマチンと非修飾クロマチンとで差次的に結合するタンパク質をSILAC法により探索した (イスラエルおよびドイツのグループとの共同研究)。

4. 研究成果

完全長RNAを合成する上で、正しい位置からの転写開始と同じく、正しい位置での転写終結が重要だが、転写終結部位が正しく選ばれる機構はまだ十分に理解されていない。我々は、少なくとも3つ存在する3'プロセシング/転写終結経路が遺伝子ごとに適切に選択される機構の解明を進め、転写伸長因子NELF (negative elongation factor) が競合する過程であるポリ(A)付加経路を阻害することによって、マイナーな経路であるステムループ依存的経路 (複製依存的ヒストン遺伝子群) や3' box 依存的経路 (snRNA 遺伝子群)

を促進していることを見出した (図1、Yamamoto et al. 2014)。さらに「経路選択機構」の全容解明を目指して、focused shRNA library screening を行い、CBC (cap-binding complex) やNEXT (nuclear exosome targeting) complex がNELFと類似した機能を果たしていることを見出した。

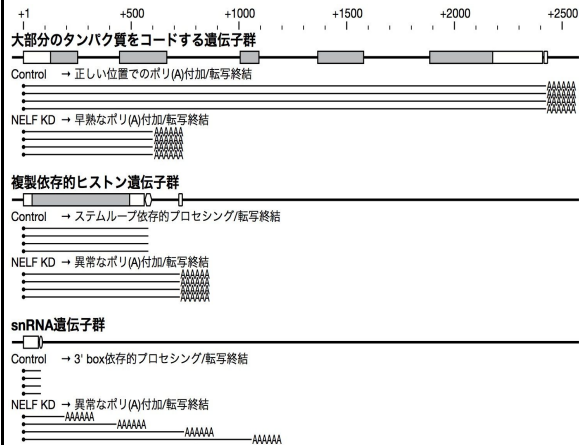


図1. 3つの3'プロセシング/転写終結経路におけるNELFの役割

一般的なタンパク質をコードする遺伝子にも潜在的なポリ(A)付加部位が複数あることが多い。そこで次に、こうしたポリ(A)付加部位の選択機構も視野に入れて、転写終結部位のゲノムワイドマッピングを行った。その結果、NELF、CBC、NEXTのノックダウンは非常に類似した表現型を示し、数百の「遺伝子内部の隠れたポリ(A)付加部位」におけるポリ(A)付加/転写終結を誘導することが分かった。このことから、NELF、CBC、NEXTは共通した機構により遺伝子内部でのポリ(A)付加/転写終結を抑制し、完全長mRNAの合成を可能にしていると考えられる (図1、Zukeran et al. 投稿準備中)。

Pol II は転写伸長因子や転写終結因子、RNAプロセシング因子等、多数の因子と相互作用しながら転写を進めており、転写複合体のリン酸化やクロマチンの翻訳後修飾がこの過程を制御していると考えられる。この複雑な制御過程について解析を進めてきた。たとえば、アクティブな転写伸長のマークであるH2Bubの機能解明を目指して、H2Bub 修飾クロマチンと非修飾クロマチンとで差次的に結合するタンパク質をSILAC法により探索し、SWI/SNF、DSIF、NELF、Integrator等をH2Bub結合タンパク質として同定した (Shema-Yaacob et al. 2013)。また、H2Bub 修飾に重要な転写伸長因子PAF1複合体に注目して、PAF1複合体の6つのサブユニットの比較解析を行ったところ、Rtf1が他の5つのサブユニットとは異なる挙動を示し、独立した転写伸長因子として働いていることが示唆された (Cao et al. 2015)。さらに、エンハンサー・プロモーターのクロマチンループ形成に重要といわれるCTCFの機能解析を行い、CTCFが遺伝子コード領域においてNELFと

共同在し、NELF 依存的な Pol II の一時停止を制御していることを見出した (Laitem et al. 2015)。

また、高橋らは以前、転写伸長因子複合体 Super Elongation Complex (SEC) に加えて Little Elongation Complex (LEC) という機能不明のタンパク質複合体を同定した。本研究から、メディエーターのサブユニット Med26 が LEC を snRNA などの non-coding RNA 遺伝子領域にリクルートし、それらの遺伝子の発現を促進することが分かった。Med26 は、遺伝子領域で Pol II に SEC と LEC のいずれを手渡すか調節することで、異なる遺伝子の発現を制御している可能性が示唆された (図 2, Takahashi et al. 2015)。さらに、Med26 と LEC は、snRNA 遺伝子だけではなく、複製依存的ヒストン遺伝子の転写制御にも関与することが分かった。snRNA 遺伝子と複製依存的ヒストン遺伝子の mRNA はポリ(A)付加されないという共通点があるので、Med26 と LEC はポリ(A)のない遺伝子の転写終結に関与している可能性が示唆された (Takahashi et al. 未発表データ)。

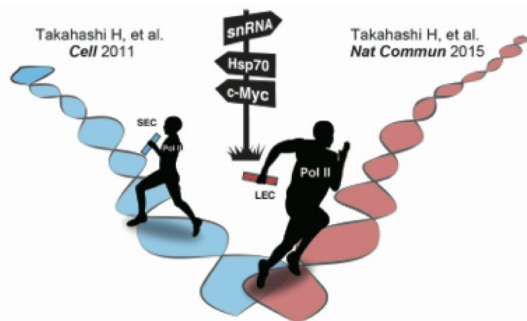


図 2. Pol II に手渡されたバトン (SEC か LEC か) によって進む道 (発現遺伝子) が変わる

単球分化での、IRF8 による標的遺伝子の発現誘導機構を検証するため、横浜市立大の松本、三宅ら (研究計画 6) と共同でエピゲノム解析を行った。その結果、IRF8 が遠位エンハンサーを創出することによって、標的遺伝子の発現を導くことを見出した。さらに *in silico* DNA モチーフ解析によって転写因子カスケード「IRF8-KLF4 軸」を予測し、これが生体レベルでの単球分化に必須であることを明らかにした (Kurotaki et al. 2013)。次に、IRF8 によるエンハンサー形成と、普遍的な転写制御機構とがどのように結びつくかを検討するために、九州工業大学の藤井 (研究計画 7) とゲノム規模で、かつ定量的なエピゲノム解析を進めると共に、*Klf4* 遺伝子をモデルにした経時的に高精細なエピゲノム解析を行った。その結果、従来考えられてきた転写活性化機構とは異なり、エンハンサーと遺伝子が相互に活性化するという、新しい遺伝子発現機構を見出した (図 3)。この双方向性の活性化は、大阪大学の藤井 (公募班) と共同で作出した変異細胞株の解析によって確

認され、さらに公共データベースに登録されているヒト血球細胞分化系のエピゲノムデータの解析によって、普遍性をもつ転写制御機構であることが判明した (Nishiyama et al. 投稿準備中)。

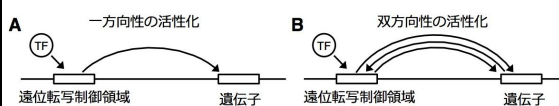


図 3. A) 従来考えられている一方性の遺伝子発現誘導のモデル。B) 本研究にて見出された、多段階かつ双方向性の遺伝子発現誘導のモデル

IRF8 は単球分化を誘導する際に好中球分化を抑制することによって系譜選択を行っている。この分子機構についても、トランスクリプトーム解析とパスウェイ解析によって IRF8 による転写因子 C/EBP α の活性阻害を予測し、これが好中球分化の抑制に重要であることを実証した (Kurotaki et al. 2014)。また単球に加え、アレルギーを引き起こす好塩基球とマスト細胞の分化においても IRF8 が必要な分子であることを示した。トランスクリプトーム解析と *in silico* DNA モチーフ解析によって IRF8 と GATA2 が形成する転写因子カスケードを予測し、これが好塩基球の産生に必須であることを明らかにした (Sasaki et al. 2015)。

さらに、IRF 転写因子ファミリーである IRF5 が関わる自然免疫応答、ならびに自己免疫疾患についても、網羅的解析を活用し研究を行った。まず IRF5 の抑制因子として Lyn チロシンキナーゼを同定した。さらに Lyn による IRF5 の抑制機構が破綻すると IRF5 が恒常的に活性化してしまい、自己免疫疾患である全身性エリテマトーデスの発症を招くことを明らかにした (Ban et al. 2016)。

転写伸長因子の一つであるエロンガン A は、これまで *in vivo* での機能はほとんど未解明であった。川内はエロンガン A の *in vivo* 機能について解析を行い、細胞レベルとしては (1) 転写伸長因子エロンガン A は迅速なストレス応答遺伝子発現に重要な役割を演じており、転写のフェーズにおける機能発揮の場は、伸長後期であることが示唆され、(2) ストレス応答遺伝子発現においては、エロンガン A のもう一つの機能である Pol II ユビキチン活性は必須ではないこと、を見いだした (Kawauchi et al. 2013)。さらに、エロンガン A ノックアウトマウスは胎生致死であるが、発生段階においてエロンガン A は神経堤細胞からの感覚神経への分化の制御に重要な役割を果たしていることを報告した。これら遺伝子における Pol II のリクルートを解析した結果、エロンガン A は転写伸長活性のみならず、Pol II そのもののプロモーターへのリクルートもしくは転写開始複合体の安定性にも重要な役割を演じている可能性が示された (Yasukawa et al. 2012)。転写伸長因子が転写開始に影響するという点で興味深く、転

写は各フェーズが影響を与えつつ全体として転写量を制御するサイクルであることを示す1つの知見と考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計57件)以下の23件はすべて査読有

Lyn Kinase Suppresses the Transcriptional Activity of IRF5 in the TLR-MyD88 Pathway to Restrain the Development of Autoimmunity. Ban T, Sato GR, Nishiyama A, Akiyama A, Takasuna M, Umehara M, Suzuki S, Ichino M, Matsunaga S, Kimura A, Kimura Y, Yanai H, Miyashita S, Kuromitsu J, Tsukahara K, Yoshimatsu K, Endo I, Yamamoto T, Hirano H, Ryo A, Taniguchi T, Tamura T. *Immunity*. 2016 Aug 16;45(2):319-32. doi: 10.1016/j.immuni.2016.07.015.

p53 represses the transcription of snRNA genes by preventing the formation of little elongation complex. Anwar D, Takahashi H, Watanabe M, Suzuki M, Fukuda S, Hatakeyama S. *Biochim Biophys Acta*. 2016 Aug;1859(8):975-82. doi: 10.1016/j.bbagr.2016.06.001.

Haem-dependent dimerization of PGRMC1/Sigma-2 receptor facilitates cancer proliferation and chemoresistance. Kabe Y, Nakane T, Koike I, Yamamoto T, Sugiura Y, Harada E, Sugase K, Shimamura T, Ohmura M, Muraoka K, Yamamoto A, Uchida T, Iwata S, Yamaguchi Y, Krayukhina E, Noda M, Handa H, Ishimori K, Uchiyama S, Kobayashi T, Suematsu M. *Nat Commun*. 2016 Mar 18;7:11030. doi: 10.1038/ncomms11030.

CTCF regulates NELF, DSIF and P-TEFb recruitment during transcription. Laitem C, Zaborowska J, Tellier M, Yamaguchi Y, Cao Q, Egloff S, Handa H, Murphy S. *Transcription*. 2015;6(5):79-90. doi: 10.1080/21541264.2015.1095269.

Characterization of the Human Transcription Elongation Factor Rtf1: Evidence for Nonoverlapping Functions of Rtf1 and the Paf1 Complex. Cao QF, Yamamoto J, Isobe T, Tateno S, Murase Y, Chen Y, Handa H, Yamaguchi Y. *Mol Cell Biol*. 2015 Oct;35(20):3459-70. doi: 10.1128/MCB.00601-15.

TRIM29 regulates the assembly of DNA repair proteins into damaged chromatin. Masuda Y, Takahashi H, Sato S, Tomomori-Sato C, Saraf A, Washburn MP, Florens L, Conaway RC, Conaway JW, Hatakeyama S. *Nat Commun*. 2015 Jun 22;6:7299. doi: 10.1038/ncomms8299.

Molecular Role of RNF43 in Canonical and Noncanonical Wnt Signaling. Tsukiyama T, Fukui A, Terai S, Fujioka Y, Shinada K, Takahashi H, Yamaguchi TP, Ohba Y, Hatakeyama S. *Mol Cell Biol*. 2015 Jun

1;35(11):2007-23. doi:

10.1128/MCB.00159-15.

The E3 ubiquitin ligase TRIM23 regulates adipocyte differentiation via stabilization of the adipogenic activator PPAR γ . Watanabe M, Takahashi H, Saeki Y, Ozaki T, Itoh S, Suzuki M, Mizushima W, Tanaka K, Hatakeyama S. *Elife*. 2015 Apr 23;4:e05615. doi: 10.7554/eLife.05615.

Transcription factor IRF8 plays a critical role in the development of murine basophils and mast cells. Sasaki H, Kurotaki D, Osato N, Sato H, Sasaki I, Koizumi S, Wang H, Kaneda C, Nishiyama A, Kaisho T, Aburatani H, Morse HC 3rd, Ozato K, Tamura T. *Blood*. 2015 Jan 8;125(2):358-69. doi: 10.1182/blood-2014-02-557983.

IRF8 inhibits C/EBP α activity to restrain mononuclear phagocyte progenitors from differentiating into neutrophils. Kurotaki D, Yamamoto M, Nishiyama A, Uno K, Ban T, Ichino M, Sasaki H, Matsunaga S, Yoshinari M, Ryo A, Nakazawa M, Ozato K, Tamura T. *Nat Commun*. 2014 Sep 19;5:4978. doi: 10.1038/ncomms5978.

DSIF and NELF interact with Integrator to specify the correct post-transcriptional fate of snRNA genes. Yamamoto J, Hagiwara Y, Chiba K, Isobe T, Narita T, Handa H, Yamaguchi Y. *Nat Commun*. 2014 Jun 27;5:4263. doi: 10.1038/ncomms5263.

Edagawa M, Kawauchi J, Hirata M, Goshima H, Inoue M, Okamoto T, Murakami A, Maehara Y, Kitajima S. Role of activating transcription factor 3 (ATF3) in endoplasmic reticulum (ER) stress-induced sensitization of p53-deficient human colon cancer cells to tumor necrosis factor (TNF)-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)-mediated apoptosis through up-regulation of death receptor 5 (DR5) by zerumbone and celecoxib. *J Biol Chem*. 2014 Aug 1;289(31):21544-61. doi: 10.1074/jbc.M114.558890.

The transcription factor IRF8 counteracts BCR-ABL to rescue dendritic cell development in chronic myelogenous leukemia. Watanabe T, Hotta C, Koizumi S, Miyashita K, Nakabayashi J, Kurotaki D, Sato GR, Yamamoto M, Nakazawa M, Fujita H, Sakai R, Fujisawa S, Nishiyama A, Ikezawa Z, Aihara M, Ishigatsubo Y, Tamura T. *Cancer Res*. 2013 Nov 15;73(22):6642-53. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-0802.

WHSC1 links transcription elongation to HIRA-mediated histone H3.3 deposition. Sarai N, Nimura K, Tamura T, Kanno T, Patel MC, Heightman TD, Ura K, Ozato K. *EMBO J*. 2013 Aug 28;32(17):2392-406. doi: 10.1038/emboj.2013.176.

Kawauchi J, Inoue M, Fukuda M, Uchida Y, Yasukawa T, Conaway RC, Conaway JW, Aso T, Kitajima S. Transcriptional properties of

mammalian elongin A and its role in stress response. *J Biol Chem.* 2013 Aug 23;288(34):24302-15. doi: 10.1074/jbc.M113.496703.

BRD4 coordinates recruitment of pause release factor P-TEFb and the pausing complex NELF/DSIF to regulate transcription elongation of interferon-stimulated genes. Patel MC, Debrosse M, Smith M, Dey A, Huynh W, Sarai N, Heightman TD, Tamura T, Ozato K. *Mol Cell Biol.* 2013 Jun;33(12):2497-507. doi: 10.1128/MCB.01180-12.

Systematic identification of proteins binding to chromatin-embedded ubiquitylated H2B reveals recruitment of SWI/SNF to regulate transcription. Shema-Yaacoby E, Nikolov M, Haj-Yahya M, Siman P, Allemand E, Yamaguchi Y, Muchardt C, Urlaub H, Brik A, Oren M, Fischle W. *Cell Rep.* 2013 Aug 15;4(3):601-8. doi: 10.1016/j.celrep.2013.07.014.

Essential role of the IRF8-KLF4 transcription factor cascade in murine monocyte differentiation. Kurotaki D, Osato N, Nishiyama A, Yamamoto M, Ban T, Sato H, Nakabayashi J, Umehara M, Miyake N, Matsumoto N, Nakazawa M, Ozato K, Tamura T. *Blood.* 2013 Mar 7;121(10):1839-49. doi: 10.1182/blood-2012-06-437863.

Transcription elongation factors DSIF and NELF: promoter-proximal pausing and beyond. Yamaguchi Y, Shibata H, Handa H. *Biochim Biophys Acta.* 2013 Jan;1829(1):98-104. doi: 10.1016/j.bbagr.2012.11.007. Review.

DSIF restricts NF- κ B signaling by coordinating elongation with mRNA processing of negative feedback genes. Diamant G, Amir-Zilberstein L, Yamaguchi Y, Handa H, Dikstein R. *Cell Rep.* 2012 Oct 25;2(4):722-31. doi: 10.1016/j.celrep.2012.08.041.

②① Yasukawa T, Bhatt S, Takeuchi T, Kawauchi J, Takahashi H, Tsutsui A, Muraoka T, Inoue M, Tsuda M, Kitajima S, Conaway RC, Conaway JW, Trainor PA, Aso T. Transcriptional elongation factor elongin A regulates retinoic acid-induced gene expression during neuronal differentiation. *Cell Rep.* 2012 Nov 29;2(5):1129-36. doi: 10.1016/j.celrep.2012.09.031.

②② IRF8 is a critical transcription factor for transforming microglia into a reactive phenotype. Masuda T, Tsuda M, Yoshinaga R, Tozaki-Saitoh H, Ozato K, Tamura T, Inoue K. *Cell Rep.* 2012 Apr 19;1(4):334-40. doi: 10.1016/j.celrep.2012.02.014.

②③ Taketani K, Kawauchi J, Tanaka-Okamoto M, Ishizaki H, Tanaka Y, Sakai T, Miyoshi J, Maehara Y, Kitajima S. Key role of ATF3 in p53-dependent DR5 induction upon DNA damage of human colon cancer cells. *Oncogene.* 2012 Apr 26;31(17):2210-21. doi: 10.1038/onc.2011.397.

[学会発表](計 139 件)

Tamura T. IRF transcription factors in the development of mononuclear phagocytes. The 2017 Japan-NIH Joint Symposium (招待講演・国際学会), 2017年2月16日, 東北大学星陵オーデトリウム(宮城県仙台市)

Zukeran A, Yamamoto J, Yamaguchi Y. How Pol II termination and 3' processing sites are precisely determined in higher eukaryotes. 第39回日本分子生物学会年会(招待講演), 2016年11月30日~12月2日, パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

Tamura T. The transcription factor IRF8 and enhancer landscape dynamics in the development of mononuclear phagocytes. 第78回日本血液学会学術集会(招待講演), 2016年10月13日, パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

高橋秀尚, 畠山鎮次. メディエーター複合体による転写制御機構. 第89回日本生化学会大会, 2016年9月25~27日, 東北大学川内キャンパス(宮城県仙台市)

Tamura T. Epigenetic regulation of monocyte and dendritic cell development by the transcription factor IRF8. The 24th International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages (招待講演・国際学会), 2016年6月4日, ソラシティカンファレンスセンター(東京都千代田区)

Takahashi H, Conaway JW, Conaway RC, Hatakeyama S. Role of human Mediator subunit Med26 in transcription elongation. 第38回日本分子生物学会年会(招待講演), 2015年12月1~4日, 神戸ポートピアホテル(兵庫県神戸市)

山口雄輝. Pol II の転写伸長と運命決定制御のメカニズム. 第2回北陸エピジェネティクス研究会(招待講演), 2015年11月10日, 富山大学(富山県富山市)

田村智彦. ミエロイド系細胞の分化と転写因子. 第77回日本血液学会学術集会(招待講演), 2015年10月18日, ホテル金沢(石川県金沢市)

Yamaguchi Y, Yamamoto J. Regulatory mechanisms for Pol II termination sites and 3' processing pathways in higher eukaryotes. CSHL Meeting on Mechanisms of Eukaryotic Transcription(国際学会), 2015年8月27日, Cold Spring Harbor Laboratory (USA)

高橋秀尚, 畠山鎮次. Med26 は Little elongation complex をリクルートすることで small nuclear RNA 遺伝子の発現を制御する. 第17回日本RNA学会年会(招待講演), 2015年7月15~17日, ホテルライフオーソ札幌(北海道札幌市)

Tamura T. et al. BCR-ABL inactivates the distal enhancer of the Irf8 gene and represses its expression. 第76回日本血液学会学術集会(招待講演), 2014年11月1日, 大阪国

際会議場（大阪府大阪市）

Tamura T. 転写因子 IRF8 は CML において BCR-ABL による樹状細胞分化不全を救済する。造血器腫瘍研究会（招待講演）, 2014 年 2 月 7 日。がん研究会がん研究所（東京都江東区）

Yamaguchi Y, Yamamoto J, Handa H. DSIF and NELF interact with Integrator and participate in 3' processing of snRNA genes: a possible mechanism controlling the fate of Pol II. CSHL Meeting on Mechanisms of Eukaryotic Transcription（国際学会）, 2013 年 8 月 27～31 日, Cold Spring Harbor Laboratory (USA)

Tamura T. The transcription factor IRF8 in the pathogenesis and therapy of chronic myelogenous leukemia. 第 71 回日本癌学会学術総会（招待講演）, 2012 年 9 月 21 日, オイトン札幌（北海道札幌市）

〔図書〕（計 4 件）

山口雄輝、成田央：基礎からしっかり学ぶ生化学、羊土社、2014 年、245 ページ

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

取得状況（計 0 件）

〔その他〕

<http://yamaguchi.bio.titech.ac.jp>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山口 雄輝（YAMAGUCHI, Yuki）
東京工業大学・生命理工学院・教授
研究者番号：50345360

(2) 研究分担者

田村 智彦（TAMURA, Tomohiko）
横浜市立大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号：50285144

川内 潤也（KAWAUCHI, Junya）
東京医科歯科大学・難治疾患研究所・助教
研究者番号：20544498

（平成 24～26 年度）

高橋 秀尚（TAKAHASHI, Hidehisa）
北海道大学・大学院医学研究科・講師
研究者番号：30423544

（平成 27～28 年度）

(3) 連携研究者

西山 晃（NISHIYAMA, Akira）
横浜市立大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号：80589664

中林 潤（NAKABAYASHI, Jun）
横浜市立大学・先端医科学研究センター・

准教授

研究者番号：80322733

(4) 研究協力者

磯部 智康（ISOBE, Tomoyasu）
山本 淳一（YAMAMOTO, Junichi）
加藤 淳子（KATO, Junko）
鈴木 秀文（SUZUKI, Hidefumi）
曹 青福（SOU, Seifuku）
柴田 紘孝（SHIBATA, Hiroataka）
館野 峻平（TATENO, Shumpei）
長谷川 冴妃子（HASEGAWA, Sakiko）
新垣 貴之（ARAKAKI, Takayuki）
瑞慶覧 安里（ZUKERAN, Ari）
黒滝 大翼（KUROTAKE, Daisuke）
藩 龍馬（BAN, Tatsuma）
伏見 健太郎（FUSHIMI, Kentaro）